2015年9月改訂(第7版)

日本標準商品分類番号
871329

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

粉末噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤

エリザス®カプセル外用400μg

Erizas Capsule for Nasal spray 400μg

エリザス®点鼻粉末200μg 28噴霧用

Erizas Nasal Powder 200μg 28 metered spray

剤形	エリザスカプセル外用400μg :硬カプセル剤(外用) エリザス点鼻粉末200μg 28噴霧用 :定量噴霧式の点鼻粉末剤		
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	エリザスカプセル外用400μg 1カプセル中、デキサメタゾンシペシル酸エステル400μgを含有 エリザス点鼻粉末200μg 28噴霧用 1容器中、デキサメタゾンシペシル酸エステル5.6mgを含有		
一般名	和名:デキサメタゾンシペシル酸エステル(JAN) 洋名:Dexamethasone cipecilate(JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		カプセル外用400μg	点鼻粉末200μg
	製造販売承認年月日	2009年10月16日	2012年 1月18日
	薬価基準収載年月日	2009年12月11日	2012年 5月31日
	発売年月日	2009年12月11日	2012年 6月 5日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売元:日本新薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/product/product_index.html		

本IFは2009年10月作成(エリザスカプセル外用400μg)及び2012年1月作成(エリザス点鼻粉末200μg 28噴霧用)の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ http://www.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版,横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

IF利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

[IFの発行]

①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また、製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

エリザス®はデキサメタゾンシペシル酸エステルを有効成分とする鼻噴霧用ステロイド薬である。デキサメタゾンシペシル酸エステルはステロイド骨格への脂溶性官能基の導入により、局所での高い貯留性と持続的な抗炎症作用を得ることを目的として、国内で創製された新規の糖質コルチコイドである。

エリザス®カプセル外用400μgは鼻腔への刺激性の軽減を考慮し、防腐剤や保存剤を含有しない粉末製剤として開発された。国内におけるエリザス®カプセル外用400μgの臨床開発は1998年より開始され、1日1回投与にてアレルギー性鼻炎に対する優れた有効性及び安全性が認められ、2009年10月にアレルギー性鼻炎の治療薬として承認された。その後、エリザス®カプセル外用400μgの内容物と組成が同一の製剤粉末を噴霧器に充填したエリザス®点鼻粉末200μg 28噴霧用を開発し、2012年1月に承認された。

2．製品の治療学的･製剤学的特性

(1) 1日1回投与の鼻噴霧用ステロイド薬である。

(2) エリザス®カプセル外用400μgはカプセルに充填された粉末製剤で、専用の噴霧器（ツインライザー）を用いて噴霧する。

(3) エリザス®点鼻粉末200μg 28噴霧用は14日間分の製剤粉末を噴霧器に充填した定量噴霧式の残数カウンター付き点鼻粉末剤である。

(4) アレルギー性鼻炎の3主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）に改善効果を示す。

(5) アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、総症例523例中34例（6.5%）に副作用が報告された。
主な副作用は、鼻部不快感3例（0.6%）、咽頭不快感3例（0.6%）であった。また、511例中に認められた臨床検査値の異常変動は、ALT（GPT）上昇6例（1.2%）等であった（エリザス®カプセル外用400μg承認時）。
なお、類薬の重大な副作用としてはアナフィラキシーが報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エリザス®カプセル外用400μg

エリザス®点鼻粉末200μg 28噴霧用

(2) 洋名

Erizas® Capsule for Nasal spray 400μg

Erizas® Nasal Powder 200μg 28 metered spray

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

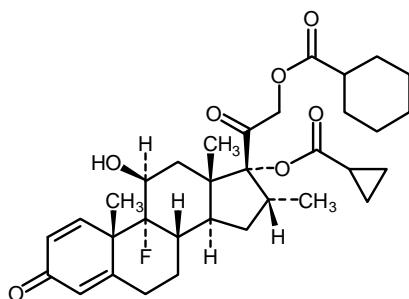
デキサメタゾンシペシル酸エステル(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Dexamethasone cipecilate(JAN)

(3) ステム

プレドニゾン及びプレドニゾロン誘導体:−met(h)asone

3. 構造式又は示性式

4. 分子式及び分子量

分子式:$C_{33}H_{43}FO_7$

分子量:570.69

5. 化学名(命名法)

9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 21-cyclohexanecarboxylate 17-cyclopropanecarboxylate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号:NS-126(有効成分)、NS-126C(製剤)、NS-126M(製剤)

7. CAS登録番号

132245-57-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

N,N −ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿平衡測定法により測定した結果、吸湿は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 269℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

いずれの pH 領域（2.0～9.0）においてもほとんどが 1−オクタノール層に分配された。

(7) その他の主な示性値

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	ﾎﾟﾘｴﾁﾚﾝ袋	36ヵ月	変化を認めず、安定であった。
加速試験	40℃	75%RH	暗所	ﾎﾟﾘｴﾁﾚﾝ袋	6ヵ月	変化を認めず、安定であった。
苛酷試験	60℃	成り行き	暗所	褐色ｶﾞﾗｽ瓶（気密）	3ヵ月	変化を認めず、安定であった。
	60℃	75%RH	暗所	褐色ｶﾞﾗｽ瓶（開放）		変化を認めず、安定であった。
	室温	成り行き	D_{65} 蛍光ﾗﾝﾌﾟ（1000 lx）[1)]	ｶﾞﾗｽｼｬｰﾚ [2)]	2ヵ月	変化を認めず、安定であった。

1) 120万lx・hr以上、200W・h/m^2以上

2) ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーしたもの

3. 有効成分の確認試験法

1) 日局一般試験法　紫外可視吸光度測定法による。

2) 日局一般試験法　赤外吸収スペクトル測定法による。

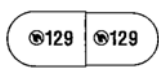
4. 有効成分の定量法

日局一般試験法　液体クロマトグラフィーによる。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点鼻

(2) 剤形の区別、規格及び性状

〔カプセル外用400μg〕

剤形：硬カプセル剤（外用）

規格：1カプセル中、デキサメタゾンシペシル酸エステル400μgを含有する。

性状：淡赤紫色透明、無色透明の硬カプセル剤（外用）で、内容物は白色の粉末である。

外形	側面	全長（mm）	外径（mm）	重量（mg）
129 129		15.8	5.8	60.7
カプセル号数：3号				

〔点鼻粉末200μg 28噴霧用〕

剤形：定量噴霧式の点鼻粉末剤

規格：1容器中にデキサメタゾンシペシル酸エステル5.6mg、1噴霧中にデキサメタゾンシペシル酸エステル200μgを含有する。

性状：定量噴霧式の点鼻粉末剤で、内容物は白色の粉末である。

(3) 製剤の物性

(4) 識別コード

カプセル外用400μg　：129

点鼻粉末200μg 28噴霧用　：なし

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

該当しない

(6) 無菌の有無

無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

カプセル外用400μg　：1カプセル中、デキサメタゾンシペシル酸エステル400μgを含有する。

点鼻粉末200μg 28噴霧用　：1容器中にデキサメタゾンシペシル酸エステル5.6mg、1噴霧中にデキサメタゾンシペシル酸エステル200μgを含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

〔カプセル外用400μg〕

試験	温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP/ ｱﾙﾐﾆｳﾑ袋	36ヵ月	変化を認めず、安定であった。
加 速 試 験	40℃	75%RH	暗所	PTP/ ｱﾙﾐﾆｳﾑ袋	6ヵ月	変化を認めず、安定であった。
苛 酷 試 験	60℃	成り行き	暗所	褐色ｶﾞﾗｽ瓶 (気密)	3ヵ月	1ヵ月後より、カプセル及びカプセル内容物の色が変化した。他に変化を認めなかった。
	60℃	75%RH	暗所	褐色ｶﾞﾗｽ瓶 (開放)	1ヵ月	カプセルの色及び形状が変化した。他に変化を認めなかった。
	室温	成り行き	D_{65} 蛍光ﾗﾝﾌﾟ (1000 lx)	ｶﾞﾗｽｼｬｰﾚ [1)]	2ヵ月[2)]	カプセルの退色を認めた。わずかな分解生成物を認めたが、品質上問題となるレベルではなかった。他に変化を認めなかった。

1) ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーしたもの

2) 120万lx・hr以上、200W・h/m^2以上

〔点鼻粉末200μg 28噴霧用〕

試験	温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	噴霧容器/ｱﾙﾐ包装	36ヵ月	変化を認めず、安定であった。
加 速 試 験	40℃	75%RH	暗所	噴霧容器/ｱﾙﾐ包装	6ヵ月	変化を認めず、安定であった。
苛 酷 試 験	25℃	75%RH	暗所	噴霧容器	3ヵ月	粒子径の小さな粉末の割合がわずかに減少したが、外観上の変化を認めなかった。他に変化を認めなかった。
	40℃	75%RH	暗所	噴霧容器	3ヵ月	粒子径の小さな粉末の割合が減少し、内容物の凝集が認められた。他に変化を認めなかった。
	50℃	成り行き	暗所	噴霧容器	3ヵ月	変化を認めず、安定であった。
	室温	成り行き	D_{65}蛍光ﾗﾝﾌﾟ 6,000 lx	噴霧容器 (ﾎﾟﾘ塩化ﾋﾞﾆﾘﾃﾞﾝ製 ﾌｨﾙﾑでｶﾊﾞｰする)[1)]	11日[2)]	変化を認めず、安定であった。

1) 対照試料:噴霧容器(ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーしたもの(保存試料)をアルミホイルで包む)

2) 120 万 lx・hr 以上、200W・h/m^2 以上

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局一般試験法　紫外可視吸光度測定法による。

11. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法　液体クロマトグラフィーによる。

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

ウサギ眼粘膜刺激性試験においてDraize法により眼粘膜刺激性を調べたが、刺激性は認められなかった。

16. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アレルギー性鼻炎

2. 用法及び用量

〔カプセル外用400μg〕

通常、成人には1回1カプセル(デキサメタゾンシペシル酸エステルとして400μg)を1日1回専用噴霧器を用いて鼻腔に噴霧する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. 本剤は噴霧用カプセルであり、必ず専用噴霧器を用いて噴霧し、内服しないこと。(「適用上の注意」の項参照)
2. 本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。

(解説)

1. 本剤は外用の噴霧用カプセルであり、必ず専用噴霧器(ツインライザー®)を用いて鼻腔に噴霧し、絶対に内服させないこと(「適用上の注意」の項参照)。また、本剤の噴霧に際しては、専用噴霧器に同封されている添付文書及び使用説明書(取扱説明書)をよく読むこと。

2. 本剤は、継続して投与することで十分な臨床効果が期待できるので、継続的に使用すること。

〔点鼻粉末200μg 28噴霧用〕

通常、成人には1日1回、各鼻腔に1噴霧ずつ(1噴霧あたりデキサメタゾンシペシル酸エステルとして200μg)投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。

(解説)

本剤は、継続して投与することで十分な臨床効果が期待できるので、継続的に使用すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〔カプセル外用400μg〕

試験の種類	治験デザイン	対　象	概　要
第Ⅰ相: 単回鼻噴霧試験	プラセボ対照二重盲検 単回投与試験	健康成人男性(32例)	本剤の単回投与時の安全性及び薬物動態のプロファイルの検討
第Ⅰ相: 反復鼻噴霧試験	プラセボ対照二重盲検 反復投与試験	健康成人男性(16例)	本剤の14日間反復投与時の安全性及び薬物動態のプロファイルの検討
第Ⅰ相: 臨床薬理試験	プラセボ対照二重盲検 並行群間比較試験	通年性アレルギー性鼻炎患者(28例)	本剤の効果持続性の探索的検討
第Ⅰ相: 高齢者･非高齢者試験	プラセボ対照二重盲検 反復投与試験	健康成人〔高齢者･非高齢者〕(16例)	本剤の高齢者への投与及び非高齢者への高用量投与時の安全性及び薬物動態の検討
第Ⅱ相: 用量反応及び用法 比較試験	多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験	通年性アレルギー性鼻炎患者(285例)	本剤の用量反応性及び用法の比較により第Ⅲ相試験で用いる用法及び用量を決定する。

試験の種類	治験デザイン	対　象	概　要
第Ⅲ相: フルチカゾンプロピオン酸エステルを対照とした比較試験	多施設共同、プラセボ・フルチカゾンプロピオン酸エステル対照動的ランダム化並行群間比較試験	通年性アレルギー性鼻炎患者(406例)	本剤のフルチカゾンプロピオン酸エステルに対する非劣性の検証 (本剤-プラセボ:二重盲検、本剤-フルチカゾンプロピオン酸エステル:非盲検)
第Ⅲ相: 長期投与試験	多施設共同、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験	通年性アレルギー性鼻炎患者(165例)	長期投与時の安全性検討(12週間)

(2) 臨床効果

〔カプセル外用400μg〕

第Ⅲ相試験 [1)]

通年性アレルギー性鼻炎患者406例を対象として、デキサメタゾンシペシル酸エステルとして400μg/日(分1)、フルチカゾンプロピオン酸エステル(FP)200μg/日(分2)又はプラセボ(分1)を2週間投与するランダム化二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である3鼻症状(くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉)合計スコアの変化量(最終投与時－投与前)を下表に記載した。その結果、デキサメタゾンシペシル酸エステルのFPに対する非劣性が検証された(非劣性限界値Δ=0.6)。また、デキサメタゾンシペシル酸エステルはプラセボ群に比し有意に優れていることが確認された(対応のないt検定、P<0.001)。

第Ⅲ相試験における3鼻症状合計スコア

投与群	例数	投与前 (標準偏差)	変化量 (標準偏差)	群間差 (95%信頼区間)
デキサメタゾンシペシル酸エステル400μg/日(分1)	162	6.45 (1.41)	−2.03 (1.95)	デキサメタゾンシペシル酸エステル vs FP 0.07(−0.32～0.46) デキサメタゾンシペシル酸エステル vs プラセボ −1.11(−1.58～−0.64)
FP200μg/日(分2)	161	6.40 (1.51)	−2.10 (1.77)	
プラセボ(分1)	83	6.41 (1.67)	−0.93 (1.39)	

(3) 臨床薬理試験:忍容性試験 [2)]

〔カプセル外用400μg〕

健康成人男性を対象に本剤50μg、100μg、200μg、400μgを単回鼻噴霧、及び200μg、400μgを14日間反復鼻噴霧した。

その結果、単回鼻噴霧試験では本剤との因果関係が否定できない有害事象「咽頭違和感」が100μg投与群の1例にみられたが、軽度で処置を要さず消失した。反復鼻噴霧試験では本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。また、単回及び反復鼻噴霧試験において、デキサメタゾンシペシル酸エステル及び主代謝物であるDX-17-CPCの血漿中及び尿中濃度は、全例が定量限界未満(<16pg/mL)であった。

下垂体・副腎機能への影響 [2), 3)]

健康成人に1日1回400μg及び1日1回800μg[注)]を14日間、鼻腔内に反復噴霧した場合、下垂体・副腎皮質系機能の抑制は認められなかった。

[注)]本剤の承認された1日用量は400μgである。

(4) 探索的試験:用量反応探索試験

該当資料なし

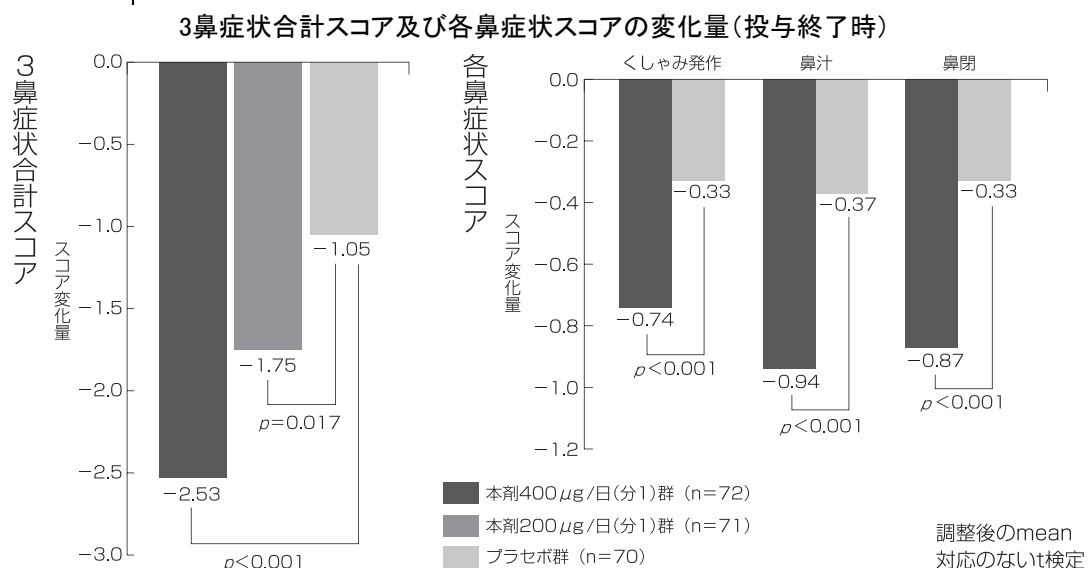
(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験 [4)]

〔カプセル外用400μg〕

目的：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、本剤200μg/日（分1）、200μg/日（分2）、400μg/日（分1）並びにプラセボを2週間投与した際の用量反応性の検討及び用法の比較を行い、第Ⅲ相試験で用いる用法・用量を決定する。

試験デザイン	第Ⅱ相 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
対　　象	16歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者285例
主な登録基準	典型的な鼻アレルギー症状（鼻のかゆみ・くしゃみ、水性鼻汁、鼻閉の3主徴）をもち、下記の条件のうち2項目以上が陽性でかつ通年性アレルギー性鼻炎と診断された患者 ・抗原による皮膚テストあるいはアレルゲン特異IgE抗体検査（CAP-RAST法）[ハウスダストあるいはダニのいずれかが陽性であること] ・鼻誘発テスト ・鼻汁中好酸球数
主な除外基準	花粉を重複抗原として持つ患者で治験期間がその花粉の飛散期である患者
試 験 方 法	本剤200μg/日（分1）（L1群）、200μg/日（分2）（L2群）、400μg/日（分1）（H群）またはプラセボを2週間、専用噴霧器を用いて両鼻腔内に噴霧した。
主要評価項目	鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア
副次評価項目	鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコア、重症度分類における軽快率、鼻局所所見（下甲介粘膜の腫脹、水性分泌量）の個別スコア、日常生活の支障度、患者の印象及び全般改善度
結　　果	本剤は通年性アレルギー性鼻炎に対して用量反応性が確認され、200μg/日より有効性を示し、400μg/日ではより優れた有効性を示すことが明らかとなった。200μg/日（分1）（L1群）と200μg/日（分2）（L2群）の有効性は同程度であり、用法を1日1回とした。 また、安全性の面で臨床的に問題となる有害事象は認められず、副作用の発現率も投与群間に有意差は認められなかったことから、第Ⅲ相試験で用いる用法及び用量は、400μg/日（分1）（H群）と決定した。

3鼻症状合計スコア及び各鼻症状スコアの変化量（投与終了時）

3鼻症状合計スコアの用量反応性

投与群	例数	投与前 平均値±標準偏差	変化量 平均値±標準偏差	検定
プラセボ（P群）	70	5.94±1.31	−1.05±0.20	最大対比法（P:L1:H）（片側2.5%） （2 −1 −1） p = 0.001 （1　0 −1） p = 0.001 対応のない t 検定（両側5%） P群 vs H群：p<0.001 P群 vs L1群：p=0.017
本剤200μg/日 （分1）（L1群）	71	5.61±1.29	−1.75±0.20	
本剤400μg/日 （分1）（H群）	72	6.38±1.61	−2.53±0.20	

3鼻症状合計スコアの用法比較

投与群	例数	投与前 平均値±標準偏差	変化量 平均値±標準偏差	変化量の差 （95%信頼区間） 対応のない t 検定（両側5%）
本剤200μg/日 （分1）（L1群）	71	5.61±1.29	−1.73±0.19	0.263 （−0.275～0.800） p=0.336
本剤200μg/日 （分2）（L2群）	70	6.31±1.69	−1.99±0.19	

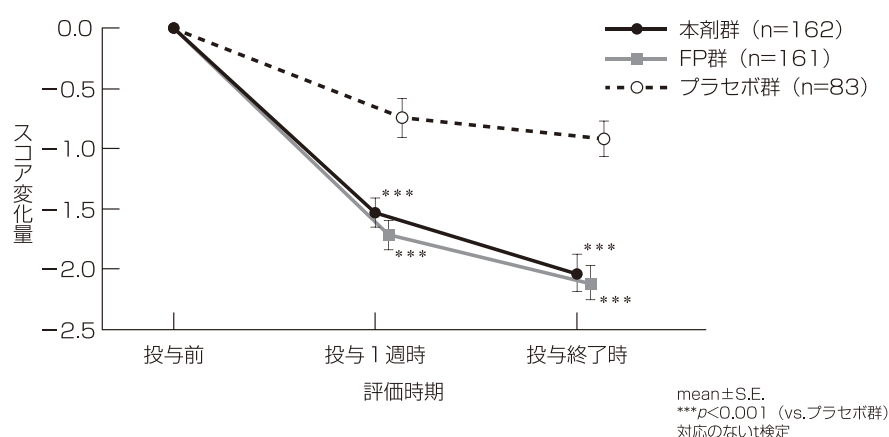
2) 比較試験 [1)]

〔カプセル外用400μg〕

目的:通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、本剤400μg/日(分1)及びフルチカゾンプロピオン酸エステル(FP)200μg/日(分2)を2週間投与したときの本剤のFPに対する非劣性をランダム化並行群間比較試験により検証する。

試験デザイン	第Ⅲ相 多施設共同、プラセボ・フルチカゾンプロピオン酸エステル(FP)対照、動的ランダム化、並行群間比較試験
対　　象	16歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者406例
主な登録基準	(1) 典型的な鼻アレルギー症状(鼻のかゆみ・くしゃみ、水性鼻汁、鼻閉の3主徴)を持ち、下記の条件のうち2項目以上が陽性でかつ通年性アレルギー性鼻炎と診断された患者 1) 抗原による皮膚テストあるいはアレルゲン特異IgE抗体検査(CAP-RAST法)[ハウスダストあるいはダニのいずれかが陽性であること] 2) 鼻誘発テスト[ハウスダスト] 3) 鼻汁中好酸球数 (2) 観察期中にくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉のすべての症状を有し、かつ、各症状の平均スコアの合計が4.0点以上(各症状1.0点以上、かつ少なくとも一つの症状は2.0点以上)の患者 (3) 年齢:16歳以上65歳未満(同意取得時) (4) 性別:性別は不問とする (5) 受診区分:外来
主な除外基準	(1) 有効性評価上の除外基準 1) 花粉を原因(重複)抗原としてもつ患者で、治験期間がその花粉の飛散期である患者 2) 減感作療法あるいは非特異的変調療法開始後, 維持療法に達していない患者 3) 治験期間中の併用禁止薬の併用が避けられない患者 4) 効果判定の妨げになる程度の鼻疾患(急性・慢性鼻炎、鼻茸、肥厚性鼻炎、鼻中隔彎曲症、副鼻腔炎等)を合併している患者 5) 観察期評価対象期間中に効果判定の妨げになる程度の鼻症状を伴う急性上気道炎に罹患した患者(ただし、観察期を延長して評価対象期間までに急性上気道炎が消失した場合は治験薬投与可能とする。) (2) 安全性に対する配慮のための除外基準 1) 反復性鼻出血の患者 2) 全身性の真菌症又は有効な抗菌薬がない感染症の患者 3) 結核性疾患又は呼吸器感染症の患者 4) 糖尿病又は高血圧症の患者 5) 緑内障又は白内障の患者 6) 重篤な肝障害、腎障害、心疾患又は血液疾患等の合併症を有する患者 7) ステロイド薬に対して過敏症の既往歴のある患者 8) 乳糖(治験薬の含有成分)に対して過敏症の既往歴のある患者 9) フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 10) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人及び治験期間中の妊娠を希望する婦人

試 験 方 法	本剤400μg/日（分1）、本剤プラセボ（分1）またはFP 200μg/日（分2）を2週間、両鼻腔内に噴霧した。
主要評価項目	鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア
副次評価項目	鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコア、重症度分類における軽快率、鼻局所所見（下甲介粘膜の腫脹、水性分泌量）の個別スコア、日常生活の支障度、患者の印象、全般改善度
結 果	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に3鼻症状合計スコアを主要評価項目として、本剤400μg/日（分1）のFP 200μg/日（分2）に対する非劣性が検証された。また、副次評価項目では個別鼻症状スコア、鼻局所所見スコア、全般改善度、軽快率において本剤の効果はFPと同程度であることが確認された。 安全性において、自覚症状・他覚所見では、有害事象、副作用発現率に本剤とFPに有意差は認められず、臨床的に問題となるものはなかった。また、本剤に重篤及び重要な有害事象は認めておらず、安全性に問題はなかった。 以上のことから、通年性アレルギー性鼻炎患者に対する有効性において、本剤400μg/日（分1）はFP200μg/日（分2）に対する非劣性が検証され、安全性においても問題を認めなかった。

3鼻症状合計スコアの変化量の推移（FAS）

投与終了時における3鼻症状合計スコアの変化量（FAS）

投与群	例数	投与前（標準偏差）	変化量（標準偏差）	群間差（95%信頼区間）
本剤群	162	6.45（1.41）	−2.03（1.95）	本剤群 vs FP 群 0.07（−0.32〜0.46） 本剤群 vs プラセボ群 −1.11（−1.58〜−0.64）
FP 群	161	6.40（1.51）	−2.10（1.77）	
プラセボ群	83	6.41（1.67）	−0.93（1.39）	

全般改善度

投与群	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	悪化	判定 不能	中等度 改善以上
本剤群 (n=162)	32 (19.8 %)	77 (47.5 %)	3 (1.9 %)	42 (25.9 %)	8 (4.9 %)	0 (0.0 %)	109 (67.3 %)
FP 群 (n=161)	26 (16.1 %)	82 (50.9 %)	5 (3.1 %)	45 (28.0 %)	1 (0.6 %)	2 (1.2 %)	108 (67.1 %)
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 (n=83)	2 (2.4 %)	42 (50.6 %)	2 (2.4 %)	32 (38.6 %)	4 (4.8 %)	1 (1.2 %)	44 (53.0 %)

本剤群－FP 群の中等度改善以上の群間差：0.2%「95%信頼区間：-10.4～10.4」

3) 安全性試験 [5)]

〔カプセル外用400μg〕

目的:通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、本剤を長期投与(12週間)したときの安全性を二重盲検にて検討する。

試験デザイン	第Ⅲ相 多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
対　　　象	16歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者165例
主な登録基準	(1) 典型的な鼻アレルギー症状(鼻のかゆみ・くしゃみ, 水性鼻汁, 鼻閉の3主徴)を持ち、下記の条件のうち2項目以上が陽性でかつ通年性アレルギー性鼻炎と診断された患者 1) アレルゲン特異IgE抗体検査(CAP-RAST法)[ハウスダストあるいはダニのいずれかが陽性であること] 2) 鼻誘発テスト 3) 鼻汁中好酸球数 (2) 観察期中にくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉のすべての症状を有し、鼻症状の程度が軽症以上の患者(最重症を除く) (3) 年齢:16歳以上(同意取得時) (4) 性別:性別は不問とする (5) 受診区分:外来
主な除外基準	(1) 有効性評価上の除外基準 1) 飛散期にある花粉を原因(重複)抗原として持つ患者 2) 減感作療法あるいは非特異的変調療法開始後、維持療法に達していない患者 3) 治験期間中の併用禁止薬の併用が避けられない患者 4) 効果判定の妨げになる程度の鼻疾患(急性・慢性鼻炎、鼻茸、肥厚性鼻炎、鼻中隔彎曲症、副鼻腔炎等)を合併している患者 (2) 安全性に対する配慮のための除外基準 1) 反復性鼻出血の患者 2) 全身性の真菌症及び有効な抗菌薬がない感染症の患者 3) 結核性疾患又は呼吸器感染症の患者 4) 糖尿病又は高血圧症の患者 5) 緑内障又は白内障の患者 6) 重篤な肝障害、腎障害、心疾患又は血液疾患等の合併症を有する患者 7) ステロイド薬に対して過敏症の既往歴のある患者 8) 乳糖(治験薬の含有成分)に対して過敏症の既往歴のある患者 9) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人及び治験期間中の妊娠を希望する婦人 10) 喘息患者やアトピー性疾患を有する患者等でステロイド製剤を使用中の患者 11) 投与開始前の鼻腔真菌検査にて陽性を示した患者又は鼻腔粘液線毛機能検査にて異常と判断された患者
試 験 方 法	本剤400μg/日(分1)またはプラセボを12週間、就寝前に専用噴霧器を用いて鼻腔内に噴霧した。
主要評価項目	安全性 副作用、有害事象、臨床検査値の推移、血漿コルチゾール値の推移、鼻腔真菌検査、鼻腔粘液線毛機能検査

副次評価項目	有効性 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア、3鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコア、鼻局所所見（下甲介粘膜の腫脹、水性分泌量）の個別スコア、QOL調査（JRQLQ）
結　　　果	有効性については、鼻症状スコア、症状重症度の軽快率において、プラセボ群に比べ明らかな改善効果が認められ、長期投与による効果の減弱はなく、12週間の投与期間を通じて効果の持続が確認できた。また、鼻症状の改善に並行してQOLの改善も確認された。 安全性については、有害事象の発現率において本剤群とプラセボ群の間に有意な差は認めらなかった。また、臨床的に問題となるような遅発性の有害事象及び副作用の発現はなく、投与期間の長期化に伴い発現率が高くなるような有害事象も認められなかった。 以上より、本剤400μg/日（分1）を12週間長期投与したときの通年性アレルギー性鼻炎患者に対する安全性及び有効性が確認できた。 3鼻症状合計スコアの変化量の推移（FAS） 0.0 −0.5 −1.0 −1.5 −2.0 −2.5 スコア変化量 本　剤　群 プラセボ群 ** ** ** * * ** p=0.002（vs.プラセボ群） 繰り返し測定分散分析 評価時期　投与前　投与2週時　投与4週時　投与6週時　投与8週時　投与10週時　投与12週時 本　剤　群(n)　(133)　(133)　(132)　(130)　(129)　(126)　(124) プラセボ群(n)　(32)　(32)　(32)　(32)　(32)　(32)　(31) mean±S.E. *p<0.05（vs.プラセボ群） **p<0.01（vs.プラセボ群） 対応のないt検定

QOL 総スコアの変化量の推移（FAS）
評価時期
(n)
投与２週後
(58)(22)
投与４週後
(57)(22)
投与８週後
(57)(22)
投与12週後
(56)(22)
スコア変化量
0.0
−2.0
−4.0
−6.0
−8.0
−10.0
−12.0
**
**
**
*
mean±S.E.
*p<0.05, **p<0.01（vs.プラセボ群）
対応のないt検定
本剤群
プラセボ群
p=0.001（vs.プラセボ群）
繰り返し測定分散分析

4) 患者・病態別試験（部分集団における結果の比較）

〔カプセル外用 400μg〕

第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の有効性評価対象集団を解析対象とした。治験ごと、及び治験を統合し、鼻症状合計スコア、鼻症状個別スコアそれぞれ（開始時からの変化量）について、部分集団別に記述統計量並びに両側 95%信頼区間を算出した。部分集団の分類は、性別、病型、症状重症度、好発期の有無、発症年齢、罹病期間、年齢、体重、合併症、既往歴、アレルギー性家族歴、主抗原、重複抗原、投与開始時の鼻症状スコア、投与期間、累積投与量別とした。

その結果、標本数が少数となった部分集団の一部を除き、おおむね本剤の各投与群及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）群はプラセボ群よりも、鼻症状合計スコア、鼻症状個別スコアのいずれも大きく低下し、有効性の再現性・頑健性が確認された。

症状重症度別の比較では、中等症、重症、最重症のいずれのカテゴリーにおいても、本剤の各投与群及び FP 群はプラセボ群よりも鼻症状合計スコアは大きく低下し、重症及び最重症においてプラセボ群の変化量との差は顕著であった。

部分集団別解析（症状重症度別）3鼻症状合計スコアの変化量

区　分	統計量	本剤400μg	プラセボ	FP
軽　症	N	54	14	—
	平均値±標準偏差	−1.28±1.24	−0.18±1.20	—
	中央値（最大−最小）	−1.10 (−4.0～1.3)	−1.10 (−2.1～1.5)	—
	両側95%信頼区間	−1.62～−0.94	−0.87～0.52	—
中等度	N	184	110	96
	平均値±標準偏差	−1.79±1.73	−0.93±1.52	−1.91±1.69
	中央値（最大−最小）	−1.75 (−6.7～4.1)	−0.90 (−4.0～3.5)	−1.75 (−6.8～2.8)
	両側95%信頼区間	−2.04～−1.54	−1.22～−0.64	−2.26～−1.57
重　症	N	113	57	55
	平均値±標準偏差	−3.10±1.95	−1.29±1.85	−2.37±1.85
	中央値（最大−最小）	−3.30 (−7.8～1.7)	−1.10 (−5.9～2.0)	−2.10 (−6.1～1.6)
	両側95%信頼区間	−3.46～−2.73	−1.78～−0.80	−2.87～−1.87
最重症	N	16	4	10.
	平均値±標準偏差	−2.86±2.29	−0.98±1.16	−2.44±2.01
	中央値（最大−最小）	−2.20 (−7.4～0.1)	−1.05 (−2.1～0.3)	−2.45 (−6.3～0.2)
	両側95%信頼区間	−4.08～−1.64	−2.82～0.87	−3.88～−1.00

FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

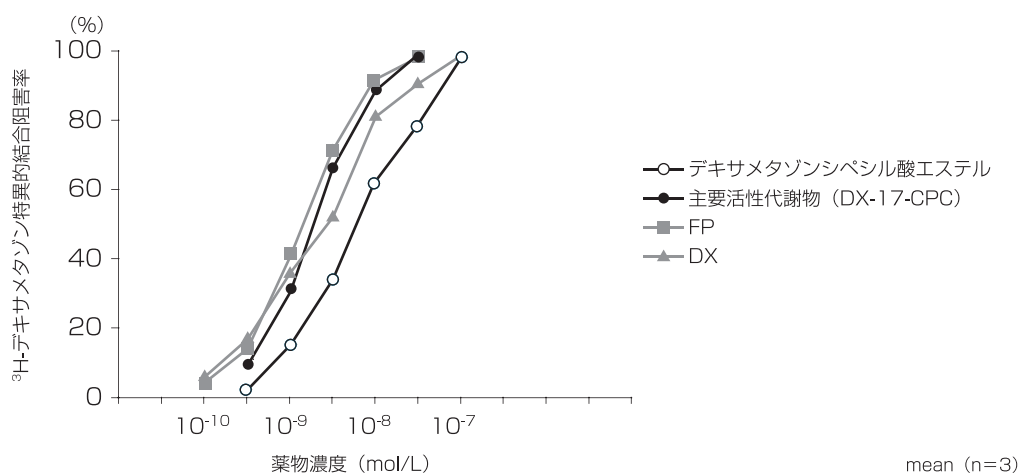
糖質コルチコイドは、細胞質内で糖質コルチコイド受容体と結合して核内へ移行し、炎症に関与する転写因子の機能を抑制することで抗炎症作用を発揮することが知られている[6]。

デキサメタゾンシペシル酸エステルは、主として鼻粘膜局所における、粘膜型肥満細胞・好酸球・リンパ球浸潤の抑制、サイトカインの産生抑制、血管透過性及び腺分泌の抑制、アラキドン酸代謝阻害によるロイコトリエン・プロスタグランジン産生の抑制等の抗炎症作用・抗アレルギー作用が寄与すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト糖質コルチコイド受容体に対する結合親和性（*in vitro* ）[7), 8)]

デキサメタゾンシペシル酸エステルは、組換えヒト糖質コルチコイド受容体に対する結合親和性を示し、その作用は、主要活性代謝物（DX-17-CPC）、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）及びデキサメタゾン（DX）よりやや弱かった。

^{3}H-デキサメタゾンの組換えヒト糖質コルチコイド受容体特異的結合に対する阻害作用

組換えヒト糖質コルチコイド受容体に対する親和性

薬　物	Ki値（mol/L）
デキサメタゾンシペシル酸エステル	2.51×10^{-9}
DX-17-CPC	7.20×10^{-10}
FP	5.33×10^{-10}
DX	8.27×10^{-10}

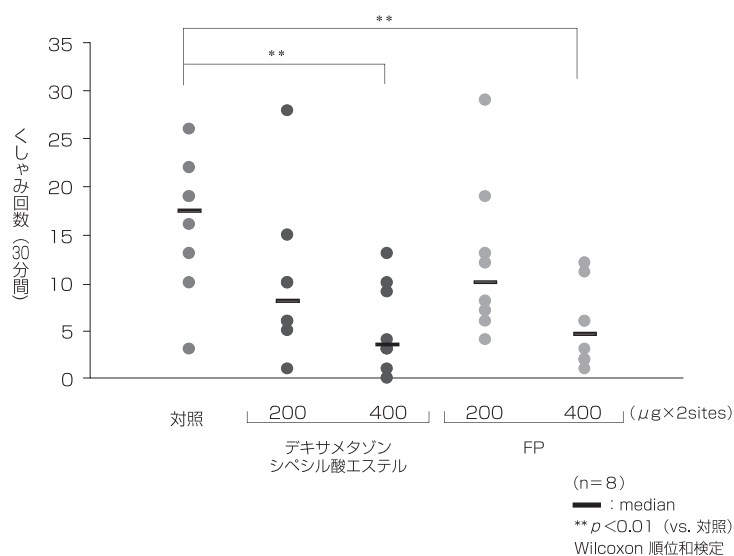
Ki 値：結合阻害定数
mean (n=3)

2) アレルギー性鼻炎モデルにおける鼻炎症状抑制作用（モルモット）[8)]

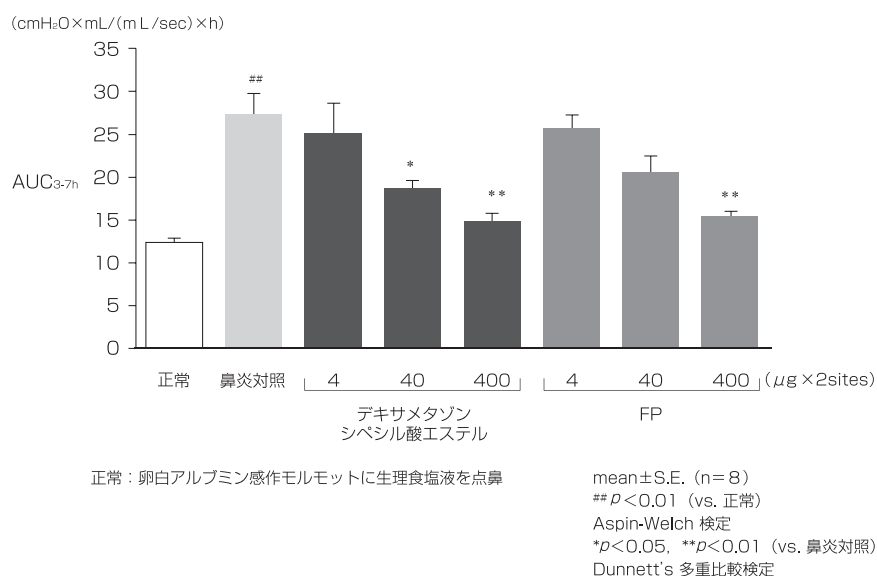
デキサメタゾンシペシル酸エステルはモルモットアレルギー性鼻炎モデルにおいて、点鼻投与24時間後に誘発した鼻炎症状のくしゃみ回数及び遅発相の鼻閉を抑制した。その抑制作用はフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）と同程度以上であった。

① くしゃみ回数に対する作用

デキサメタゾンシペシル酸エステルは、1日1回、4日間点鼻投与することにより最終投与24時間後に誘発したくしゃみ回数を抑制し、その作用はFPと同程度であった。

モルモットアレルギー性鼻炎モデルにおけるくしゃみ回数に対する抑制作用

② 遅発相の鼻腔抵抗上昇（鼻閉）に対する作用

デキサメタゾンシペシル酸エステルは、1日1回、4日間の鼻腔内投与により最終投与24時間後に誘発した鼻炎遅発相の鼻閉に対する抑制作用を示し、その作用はFPと同程度以上であった。

モルモットアレルギー性鼻炎モデルにおける遅発相の鼻腔抵抗上昇（鼻閉）に対する抑制作用

(3) 作用発現時間・持続時間

「(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度[2), 3)]

〔カプセル外用400μg〕

健康成人男性6例に本剤400μgを単回または1日1回14日間反復鼻腔内噴霧した場合、血漿中の未変化体及び主要活性代謝物である脱シクロヘキサンカルボン酸体(DX-17-CPC)濃度は、ともに定量下限(16pg/mL)未満であった。

健康成人男性6例に本剤800μgを1日1回14日間反復鼻腔内噴霧した場合、3例で血漿中に未変化体及びDX-17-CPCが検出され、最高血漿中濃度(C_{max})は平均でそれぞれ35.9pg/mL及び28.0pg/mLであった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

「3. 吸収」の項参照

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

〈参考〉[9)]

^{3}H標識したデキサメタゾンシペシル酸エステルの*in vitro* でのラット、イヌ、ヒトの血漿たん白結合率は95.9%以上と高く、血清アルブミン、α_1-酸性糖たん白及びγ-グロブリンの3種の血清蛋白と高率に結合した。また、^{3}H標識したデキサメタゾンシペシル酸エステルを気管内投与したときの*in vivo* 血漿蛋白結合率はラットで90.9～93.0%, イヌで85.3%～92.7%であった。

3. 吸収

〈参考〉[9)]

ラットに^{3}H標識したデキサメタゾンシペシル酸エステルを0.1mg/kg鼻腔内投与したとき、血漿中放射能濃度は3時間後にC_{max}を示し、以後約3時間の消失半減期で減少した。静脈内投与時の$AUC_{0-\infty}$との比較により算出した吸収率は、鼻腔内投与では15.0%、経口投与では16.7%、気管内投与では38.8%であった。

ラットにデキサメタゾンシペシル酸エステルを0.1mg/kg鼻腔内投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後5分にC_{max}を示し、以後2.5時間の消失半減期で減少した。また、静脈内投与時の血漿中未変化体濃度の$AUC_{0-\infty}$との比較により算出した生物学的利用率(BA)は、鼻腔内、経口、気管内及び吸入投与でそれぞれ14.0%、12.6%、26.9%及び14.6%であった。いずれの投与経路においても、ラットでは主代謝物DX-17-CPC濃度は未変化体よりも高かった。

イヌにデキサメタゾンシペシル酸エステルを0.1mg/kg鼻腔内投与後の血漿中未変化体濃度は投与後15分に最高値を示し、24時間には定量限界未満となった。血漿中DX-17-CPC濃度は投与後6時間に最高値を示した後、12時間には定量限界未満となった。鼻腔内、吸入及び経口投与したときのBAは、それぞれ2.7%、63.3%及び1.4%であった。イヌにおいては、血漿中DX-17-CPC濃度は未変化体と同程度か又は低かった。

4. 分布

〈参考〉[9)]

ラットに^{3}H標識したデキサメタゾンシペシル酸エステルを0.1mg/kg鼻腔内投与した場合、投与後30分では、投与部位を含む頭部に投与放射能の27.3%が存在したが、血液を含むその他の組織/器官では0.1%以下であった。大腸及び大脳を除くすべての組織の放射能濃度が投与後2時間にC_{max}を示し、最も多く存在した肝臓で0.7%であった。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液―胎盤関門通過性

〈参考〉[9)]

妊娠ラットに^{3}H標識したデキサメタゾンシペシル酸エステルを0.1mg/kg気管内投与したとき、放射能の胎児への移行性は低く、器官形成期と周産期で組織中放射能の分布に差はなかった。

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉[9)]

哺育中のラットに^{3}H標識したデキサメタゾンシペシル酸エステルを0.1mg/kg気管内投与したとき、乳汁中放射能濃度は2相性に推移し、投与後24時間まで血漿中の放射能と同程度であったが、それ以降は乳汁／血漿の放射能濃度比は1.7となり、乳汁中からの消失は血漿に比べて緩やかであった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>[9)]

雄性ラットに^{3}H標識したデキサメタゾンシペシル酸エステルを0.1mg/kg気管内投与し、投与後2、24及び168時間の組織分布を全身オートラジオグラムにより測定した。投与後2時間では、肺、腸内容物に高い放射能が認められた。肝臓及び食道に分布が認められた以外、ほとんど放射能は検出されなかった。投与後24時間では肺及び腸内容物にのみ、また、投与後168時間では肺にのみ放射能が認められた。

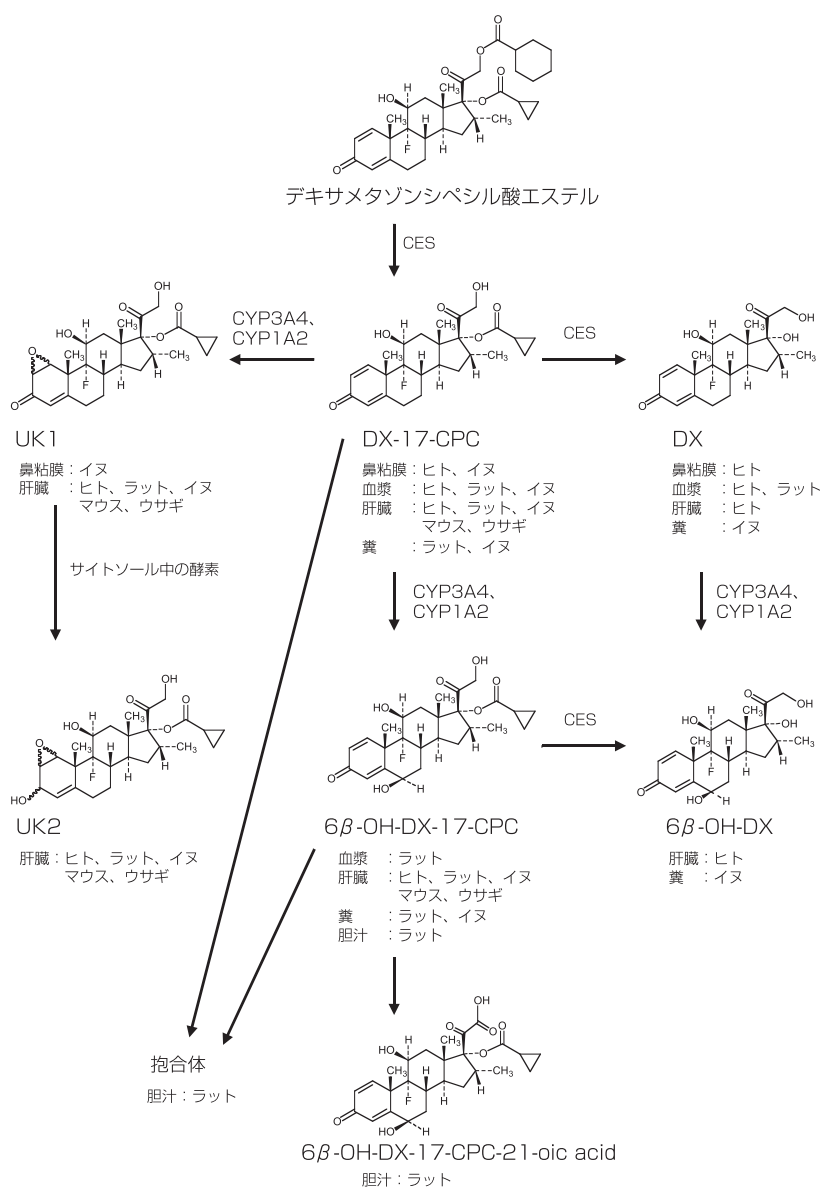
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 [9)]

代謝部位：鼻粘膜、血漿、肝臓

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝S9画分を用いた*in vitro* 代謝試験において、デキサメタゾンシペシル酸エステルは、カルボキシルエステラーゼ（CES）により主要活性代謝物であるDX−17−CPCに加水分解され、さらにCYP3A4、CYP1A2及びCESにより代謝された。

推定代謝経路を以下に示す。

デキサメタゾンシペシル酸エステルの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 [9)]

デキサメタゾンシペシル酸エステルはCYP3A4、CYP1A2により代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 [3)]

〔カプセル外用400μg〕

健康成人男性6例にデキサメタゾンシペシル酸エステル800μg[注)]を1日1回14日間反復鼻腔内噴霧した場合、尿中には未変化体（1例）及び主要活性代謝物であるDX-17-CPC（5例）が検出されており、最終投与後72時間までの尿中累積排泄率はそれぞれ0.023%及び0.020%であった。

[注)]本剤の承認された1日用量は400μgである。

<参考>[9)]

ラットに ^{3}H 標識したデキサメタゾンシペシル酸エステルを鼻腔内、静脈内投与した後、いずれも放射能は主として糞中に排泄されたことから、鼻腔内投与されたデキサメタゾンシペシル酸エステルの大部分は嚥下された後、消化管を経由してそのまま糞中に排泄され、全身循環へ移行したデキサメタゾンシペシル酸エステルは主に肝臓で代謝された後、胆汁を介して糞中に排泄されるものと考えられた。

(2) 排泄率

「6. 排泄 (1) 排泄部位及び経路」の項参照

<参考>[9)]

ラットに^{3}H標識したデキサメタゾンシペシル酸エステルを鼻腔内、気管内及び静脈内投与したとき、168時間までに投与放射能の97.2%、64.5%及び92.6%が糞中に排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)
1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者[症状を増悪するおそれがある。]
2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

1. 一般にグルココルチコイドは、抗炎症作用及び抗アレルギー作用以外に、副次的薬理作用として免疫抑制作用等を有している。
また、一般に鼻噴霧用ステロイド薬は、経口の副腎皮質ステロイド剤に比べて全身吸収は極めて低いと考えられるが、有効な抗菌剤の存在しない感染症の患者及び全身の真菌症の患者では、症状が増悪した場合に致命的な転帰をたどるおそれがあることから投与禁忌とした。(なお、エリザス®カプセル外用400μgのすべての臨床試験において免疫抑制を示唆する所見は認められなかった。)

2. 過敏症に対する一般的な注意事項である。
本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤の投与により再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられる。本剤の投与に際しては患者に問診等を行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。
＜本剤の成分＞
本剤には有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。
有効成分:デキサメタゾンシペシル酸エステル
添 加 物:乳糖水和物

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) 鼻咽喉感染症の患者[症状を増悪するおそれがある。]
(2) 反復性鼻出血の患者[出血を増悪するおそれがある。]

(解説)

(1) 一般に副腎皮質ステロイド剤は、強力な抗炎症作用、免疫抑制作用により生体の感染防御機能を低下させ、日和見感染を誘発する場合があることが知られている。
また、一般に鼻噴霧用ステロイド薬は、全身への影響が少ないと考えられるが、直接作用する鼻咽喉に何らかの感染症のある患者に投与する場合は、症状を増悪するおそれがあるため慎重に投与すること。

(2) 反復性鼻出血の患者では、鼻腔内粘膜が脆弱化していると考えられ、噴霧時のわずかな刺激によっても鼻出血が発現しやすいと考えられる。また、一般に副腎皮質ステロイド剤は創面の治癒を妨げることが知られている。以上のことから、反復性鼻出血の患者に投与する場合は、出血の症状を増悪するおそれがあるため、慎重に投与すること。

なお、エリザス®カプセル外用400μg承認時までの臨床試験では反復性鼻出血を合併した患者は除外されており、これらの患者における情報はない。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意
(1) 重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。
(2) 本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。
(3) 通年性の患者において長期に使用する場合は、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量又は休薬につとめること。
(4) 本剤投与後、全身性ステロイド剤を減量する場合は、本剤の噴霧開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
(5) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、本剤投与後、全身性ステロイド剤を減量あるいは離脱する場合、減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。
(6) 本剤投与後、全身性ステロイド剤を減量あるいは離脱する場合、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある(このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと)。

(解説)

(1) 重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、鼻腔が狭窄していることにより、本剤が鼻腔内患部に到達しにくい可能性があるので、他の療法を併用することによりこれらの症状を軽減させることでデキサメタゾンシペシル酸エステルをより効果的に使用できる。

(2) 本剤の投与期間中に抗原量の急激な増加等により鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤あるいは全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状が軽減した場合には併用薬剤を徐々に減量すること。

(3) 通年性アレルギー性鼻炎の患者に本剤を長期間投与する場合、症状の良好な状態が持続するようであれば、本剤の減量又は休薬につとめること。

(4) 局所ステロイド剤の投与開始に伴い全身性ステロイド剤を減量・離脱する際の一般的な注意事項である。
全身性ステロイド剤を急激に減量、中止すると鼻炎症状の再燃を引き起こす場合があるので、減量幅を小刻みにしてゆっくり減量することが必要とされている。

(5) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者において、全身性ステロイド剤を減量・離脱する際の一般的な注意事項である。
長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では、副腎皮質機能の低下が起こっている可能性があるため、全身性ステロイド剤の減量・離脱を急激に行うと体内の必要なコルチゾール量が不足し、急性副腎皮質不全(副腎クリーゼ)を起こし、重篤な転帰をたどるおそれがある。このような患者において全身性ステロイド剤の減量・離脱を行う際には、減量中並びに離脱後に副腎皮質機能検査(血中コルチゾール値測定等)を実施し、副腎皮質機能に注意すること。また、外傷、手術、重症感染等の侵襲時には、体内のコルチゾールの需要が急増するため、特に注意すること。

(6) 局所ステロイド剤の投与に伴い全身性ステロイド剤を減量・離脱する際の一般的な注意事項である。
全身性ステロイド剤の減量あるいは離脱により、気管支喘息、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現あるいは増悪することがある。このような症状が発現した場合には、症状に応じ適切な治療を行うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
該当しない

(2) 併用注意とその理由
該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用 アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、総症例523例中34例(6.5%)に副作用が報告された。 主な副作用は、鼻部不快感3例(0.6%)、咽頭不快感3例(0.6%)であった。また、511例中に認められた副作用としての臨床検査値の異常変動は、ALT(GPT)上昇6例(1.2%)等であった。(エリザスカプセル外用400μg承認時)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(類薬) アナフィラキシー:他のコルチコステロイド点鼻薬の使用後に、アナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)
エリザス®カプセル外用400μg承認時までのアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、本剤による重篤な副作用の発現はみられなかった。なお、類薬である鼻噴霧用ステロイド薬で、アナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)が発現したとの報告があることから、重大な副作用(類薬)の項を設定した。本剤使用時には観察を十分に行い、皮膚のかゆみ、蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、吐き気、視覚異常、声のかすれ、くしゃみ、のどの痒み、息苦しさ等のアナフィラキシーの前駆症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	1～5%未満	1%未満
鼻　腔		鼻部不快感
口腔並びに呼吸器		咽頭不快感
肝　臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、総ビリルビン上昇、 直接ビリルビン上昇
血　液		白血球数増加、白血球数減少、好中球数減少
その他		トリグリセリド上昇

（解説）

エリザス®カプセル外用400μg承認時までのアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（総症例数523例）において、主な副作用は、鼻部不快感、咽頭不快感であった。

また、臨床検査が実施された511例中に認められた臨床検査値の異常変動に関する主な副作用は、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、総ビリルビン上昇、直接ビリルビン上昇、白血球数増加、白血球数減少、好中球数減少、トリグリセリド上昇であった。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用(臨床検査値異常変動を含む)

安全性解析対象例数	523
副作用発現例数(%)	34 (6.5)
副作用発現件数	48

副作用

安全性解析対象例数	523
副作用発現例数(%)	12 (2.3)
副作用発現件数	13

副作用の種類	発現件数(%)
神経系障害	
頭痛	1 (0.2)
傾眠	1 (0.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咽喉頭疼痛	1 (0.2)
鼻部不快感	3 (0.6)
咽頭不快感	3 (0.6)
鼻乾燥	1 (0.2)
全身障害及び投与局所様態	
異常感	1 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害	
発疹	1 (0.2)
眼障害	
眼そう痒症	1 (0.2)

臨床検査値異常変動

臨床検査解析対象例数	511
異常変動発現例数(%)	22 (4.3)
異常変動発現件数	35

検査項目	発現件数(%)
血中トリグリセリド増加	2 (0.4)
ALT(GPT)増加	6 (1.2)
白血球数増加	3 (0.6)
抱合ビリルビン増加	3 (0.6)
血中ビリルビン増加	3 (0.6)
γ－GTP増加	1 (0.2)
AST(GOT)増加	2 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)
白血球数減少	3 (0.6)
尿中蛋白陽性	1 (0.2)
血中コルチゾール減少	1 (0.8)*
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2)
好中球百分率減少	2 (0.4)
血中リン減少	1 (0.2)
好塩基球百分率増加	1 (0.2)
好酸球百分率増加	1 (0.2)
真菌検査陽性	1 (0.8)*

*血漿コルチゾール検査、鼻腔真菌検査実施症例数:126例

社内集計(エリザスカプセル外用400μg承認時)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症のある患者には投与しないこと。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

（解説）
一般に、高齢者では生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する傾向がある。したがって、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[本剤は動物実験で胚・胎児死亡率の増加（ウサギ）、生存胎児数減少（ウサギ）、生存胎児体重の低下（ラット、ウサギ）、骨化進行度への影響（ラット、ウサギ）及び流産（ウサギ）が報告されている。なお、本剤の動物実験では催奇形性は認められていないが、一般に、グルココルチコイドは動物に対して催奇形性を有するとされている。] (2) 授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[本剤は動物実験で乳汁中に移行することが報告されている（ラット）。]

（解説）
＜非臨床試験における胚・胎児発生に関する毒性試験の結果＞
ラット：
妊娠ラットへの皮下投与の結果、300μg/kg/日投与群で胎児の体重の低値及び骨化進行度への影響（仙尾椎数減少）が認められた。
ウサギ：
妊娠ウサギへの皮下投与の結果、15μg/kg/日投与群で胎児の胚・胎児死亡率の増加、生存胎児数減少、生存胎児体重の低値及び骨化進行度への影響（仙尾椎数の減少、前肢の末節骨、中節骨、基節骨及び中手骨数の減少ならびに前頭骨及び頭頂骨の骨化遅延）が認められた。また、母動物においては、体重の増加抑制と軽微な削痩がみられ、1例に胎児致死が原因と考えられる流産が認められた。

本剤の動物実験では催奇形性は認められなかったが、一般に、グルココルチコイドは動物に対して催奇形性を有するとされている。
また、ラットへ気管内投与後に乳汁中移行と胎児組織中への移行が認められた。
したがって、ヒトへの鼻噴霧後のデキサメタゾンシペシル酸エステルの胎盤通過性、胎児移行性及びその毒性学的な影響の可能性を完全には否定できない。
以上のことから、妊婦、妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人及び投与中に妊娠を希望する婦人への投与に関しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとした。

11. 小児等への投与

小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。[小児等に対しては、使用経験がない。]

（解説）

本剤は小児等（低出生体重児、新生児、乳児及び小児）のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験は実施していない。したがって、小児等に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

〔カプセル外用400μg〕

適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は鼻腔粘膜への噴霧のみに使用する粉末剤（外用剤）であるので、カプセルを内服させないこと。 (2) 投与方法 専用噴霧器（ツインライザー®）を用い、使用説明書に従って息を止めた状態で鼻腔内に4回噴霧させること。 (3) 投与時 鼻汁の多い場合は、十分鼻をかんだ後、噴霧させること。

（解説）

本剤の適正な使用方法を注意喚起するために設定した。

(1) 投与経路

本剤は鼻腔粘膜への噴霧のみに使用する外用の噴霧用カプセルである。カプセルを絶対に内服させないこと。

(2) 投与方法

必ず専用噴霧器（ツインライザー®）を用い、使用説明書をよく読み、必ず息を止めた状態で鼻腔内に4回噴霧するよう指導すること。

(3) 投与時

鼻汁の多い場合は、鼻腔粘膜へ効率的に本剤を投与するため、十分鼻をかんだ後に噴霧させること。

〔点鼻粉末200μg 28噴霧用〕

適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は鼻腔粘膜への噴霧のみに使用させること。 (2) 投与方法 使用説明書に従って、充填操作を行い、息を止めた状態でポンプ部を押して鼻腔内に噴霧させること。 これら一連の操作を各鼻腔について行わせること。 (3) 投与時 鼻汁の多い場合は、十分鼻をかんだ後、噴霧させること。

（解説）

本剤の適正な使用方法を注意喚起するために設定した。

(1) 投与経路

本剤は鼻腔粘膜への噴霧のみに使用させること。

(2) 投与方法

使用説明書に従って、充填操作を行い、息を止めた状態でポンプ部を押して鼻腔内に噴霧させること。これら一連の操作を各鼻腔について行うよう指導すること。

(3) 投与時

鼻汁の多い場合は、鼻腔粘膜へ効率的に本剤を投与するため、十分鼻をかんだ後に噴霧させること。

15. その他の注意

その他の注意 レセルピン系製剤、α−メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。

（解説）

レセルピン系製剤、α−メチルドパ製剤等の降圧剤には副作用として鼻閉がみられることがあるが、アレルギー性鼻炎にみられる鼻閉とは発症機序が異なる。そのため、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽され、過剰投与されるおそれがあるため、記載した。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験(一般薬理試験として実施)[10]

試験項目	動物種(性/例数)	適用経路及び投与量 (mg/kg)	試験成績
1. 一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin法)	マウス (雄/5)	経口:0、10、30、100 皮下:0、3、10、30	特記すべき作用なし
	ラット (雄/5)		
2. 中枢神経系に及ぼす影響		経口:0、10、30、100 皮下:0、3、10、30	特記すべき作用なし
a) 自発運動量	マウス (雄/10)		
b) ヘキソバルビタール睡眠増強	マウス (雄/10)		
c) 電撃痙攣	マウス (雄/10)		
d) ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	マウス (雄/10)		
e) 鎮痛作用(Haffner法)	マウス (雄/10)		
f) 体温	ラット (雄/10)		
3. 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響		10^{-7}、10^{-6}、10^{-5} mol/L	特記すべき作用なし
a) モルモット摘出回腸運動	モルモット (雄/5)		
b) ウサギ摘出回腸自動運動	ウサギ (雄/5)		
c) ラット摘出子宮自動運動	ラット (雌/5)		
4. 呼吸及び循環器系に及ぼす影響 呼吸数、血圧、心拍数、大腿動脈血流量、心電図	麻酔イヌ (雄/3)	静脈内:0、1、3、10	特記すべき作用なし
5. 消化器系に及ぼす影響		経口(十二指腸内[注1]): 0、10、30、100 皮下:0、3、10、30	特記すべき作用なし
a) 胃腸管内輸送能	マウス (雄/10)		
b) 胃液分泌	ラット (雄/10)		
6. 水及び電解質代謝に及ぼす影響 尿量、尿中Na^+、K^+、Cl^-排泄、尿pH	ラット (雄/10)	経口[注2]:0、1、3、10 経口[注2]:0、10、30、100 皮下:0、3、10、30	経口投与:1mg/kgで影響なし。 3mg/kg以上で尿量増加とNa^+、K^+、Cl^-排泄の増加ないし増加傾向及び尿中pHの上昇 皮下投与:影響なし
7. 血糖に及ぼす影響	ラット (雄/10)	経口:0、10、30、100 皮下:0、3、10、30	特記すべき作用なし
8. 性ホルモンに及ぼす影響			
a) 卵胞/抗卵胞ホルモン作用	マウス (雌/10)	経口:0、0.03、0.3、3 (1日1回、3日間)	3mg/kgまでの投与で作用を示さなかった。
b) 男性/抗男性ホルモン作用及び蛋白同化/異化作用	ラット (雄/10)	経口:0、0.03、0.3、3 (1日1回、7日間)	3mg/kgまでの投与で作用を示さなかった。
c) 黄体ホルモン作用	ラット (雌/10)	経口:0、0.03、0.3、3 (1日1回、9日間)	3mg/kgの投与で黄体ホルモン作用を示した。子宮角重量増加の程度は対照薬として使用したプロゲステロン(5、10mg/kg、皮下)より弱かった。

注 1:胃腸管内輸送能試験では経口投与、胃液分泌試験では、十二指腸内投与した。

注 2:水及び電解質代謝試験の経口投与では、低用量での検討と高用量での検討に分けて実施した。

２. 毒性試験[11)]

(1) 単回投与毒性試験

被験物質	動物種	投与経路	概略の致死量
デキサメタゾンシペシル酸エステル	ラット	吸入	>61.7mg/kg*)
		強制経口	雄: >2,000mg/kg 雌: >2,000mg/kg
		皮下	雄: 2,000mg/kg 雌: >2,000mg/kg
	イ　ヌ	吸入	>14.2mg/kg*)
活性代謝物(DX-17-CPC)	ラット	皮下	雄: >125mg/kg 雌: 125mg/kg

*)雌雄両群の平均用量を示す。

(2) 反復投与毒性試験(吸入投与)

ラットは4週間(投与用量:6.3、31、143μg/kg)及び26週間(投与用量:1.1、5.6、28μg/kg)、イヌは4週間(投与用量:4.0、18、106μg/kg)、13週間(投与用量:0.79、3.7、19μg/kg)及び39週間(投与用量:0.49、1.66、5.30μg/kg)の吸入投与試験を実施した。ラット、イヌ共に体重増加抑制、白血球パラメータの変動、血漿中コルチコステロン/コルチゾールの減少、胸腺・脾臓・副腎の重量減少、各種リンパ組織のリンパ細胞の減少等、糖質コルチコイドの薬理作用に関連する変化が認められた。これらの変化は4週間の休薬により、いずれも回復ないしは回復傾向を示した。無毒性量は、ラットの4週間投与で6.3μg/kg、26週間投与で5.6μg/kg、イヌの4週間投与で4.0μg/kg、13週間投与で3.7μg/kg、39週間投与で5.30μg/kgと判断された。

吸入投与以外に皮下投与によるラット4週間試験をデキサメタゾンシペシル酸エステル及び活性代謝物(DX-17-CPC)について実施したが、上述した糖質コルチコイドの薬理作用に関連する変化が同様に認められ、また活性代謝物に特異的な毒性所見は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用い、皮下投与による生殖発生毒性試験を実施した。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(投与用量:4、20、100μg/kg)では、親動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたのみで、無毒性量は親動物の一般毒性に対して雄4μg/kg、雌20μg/kg、生殖能及び着床までの胚発生に対しては100μg/kgと判断された。

ラット胚・胎児発生に関する試験(投与用量:30、100、300μg/kg)では、母動物に体重増加抑制が、胎児に体重の低値及び骨化仙尾椎数の減少が認められ、無毒性量は母動物の一般毒性に対して100μg/kg、生殖機能に対して300μg/kg、胎児発生に対しては100μg/kgと判断された。胎児に催奇形性は認められなかった。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験(投与用量:0.6、3、15μg/kg)では、母動物で体重増加抑制、胎児致死が原因と考えられる流産が認められ、胎児では胚・胎児死亡率の増加、生存胎児数の減少、生存胎児体重の低下及び骨化進行度への影響がみられた。糖質コルチコイドによる胎児の致死作用及び発育抑制作用については多数の報告があり、これらの変化は本薬に特異的なものではないと判断された。無毒性量は母動物の一般毒性に対して3μg/kg、生殖機能に対して0.6μg/kg、胎児発生に対しては0.6μg/kgと判断された。胎児に催奇形性は認められなかった。

ラット出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験(投与用量:4、20、100μg/kg)では、母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたのみで、無毒性量は母動物の一般毒性に対して20μg/kg、生殖能及び出生児に対しては100μg/kgと判断された。

(4) その他の特殊毒性

遺伝毒性試験

細菌を用いた*in vitro* 復帰突然変異試験、哺乳動物細胞を用いた*in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた*in vivo* 小核試験及びラット肝細胞を用いた*in vivo* 不定期DNA合成（UDS）試験を実施した。

哺乳動物細胞を用いた*in vitro* 染色体異常試験において、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝S9を組成とするS9mix添加（代謝活性化あり）で、軽度な構造異常誘発能が示唆されたが、*in vivo* 試験では染色体異常誘発能及びDNA損傷誘発能は認められなかった。

がん原性試験

ラットを用いた中期肝発がん性試験（伊東法、投与用量：0.05、0.1及び0.2mg/kg、投与期間：6週間）では、肝発がんに対するプロモーション作用及びイニシエーション作用は認められなかった。
また、トランスジェニックマウス（p53ヘテロノックアウトマウス）を用いたがん原性試験（投与用量：0.3、1及び3mg/kg、投与期間：6カ月間）では、いずれの器官・組織においても腫瘍ないし増殖性変化は認められなかった。
これらの結果から、本薬はがん原性を示さないと判断された。

抗原性試験

モルモットを用いた能動性全身アナフィラキシー反応及び同種受身皮膚アナフィラキシー反応ならびにマウスを用いた受身皮膚アナフィラキシー反応はいずれも陰性であり、本薬は抗原性を示さないと判断された。

局所刺激性試験

ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験（投与用量：1mg/0.05mL）で、刺激性は認められなかった。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：処方箋医薬品[注)]　注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：デキサメタゾンシペシル酸エステル　該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

取扱い上の注意

〔カプセル外用400μg〕

1. 定められた用法・用量を厳重に守るよう、患者に指示すること。
2. 患者には専用噴霧器の使用説明書の内容に沿って、使用方法を指導すること。
3. 光によりカプセルが退色することがあるが、内容物に影響はない。

〔点鼻粉末200μg 28噴霧用〕

1. 定められた用法・用量を厳重に守るよう、患者に指示すること。
2. 患者には添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
3. アルミ袋開封後は、なるべく速やかに使用するよう指導すること。
4. 使用期間中は、アルミ袋に入れてチャックを閉じ、高温、多湿を避けて保管させること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

カプセル外用400μg　：PTP 70カプセル（7カプセル×10）

点鼻粉末200μg 28噴霧用　：2本、10本

7. 容器の材質

カプセル外用 400μg　：PTP（ポリ塩化ビニル、アルミニウム）

点鼻粉末200μg 28噴霧用　：噴霧容器本体（ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリエチレン）
キャップ（ポリプロピレン）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬　：なし

同　効　薬　：ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、
モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物、フルチカゾンフランカルボン酸エステル　等

９. 国際誕生年月日

2009年10月16日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

カプセル外用400μｇ　　:2009年10月16日　22100AMX02248000

点鼻粉末200μｇ28噴霧用　:2012年　1月18日　22400AMX00048000

11. 薬価基準収載年月日

カプセル外用400μｇ　　:2009年12月11日

点鼻粉末200μｇ28噴霧用　:2012年　5月31日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年（2009年10月16日～2017年10月15日）

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
エリザスカプセル外用400μｇ	1195422010201	1329712A1028	621954201
エリザス点鼻粉末200μｇ28噴霧用	1215168010101	1329712R1021	622151601

17. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文　献

1．引用文献

1）奥田　稔ほか：耳鼻臨床, 補 127, 1-16（2010）
2）奥田　稔：耳鼻臨床, 103(1), 85-98（2010）
3）奥田　稔：耳鼻臨床, 103(3), 277-286（2010）
4）奥田　稔ほか：耳鼻臨床, 補125, 1-17（2010）
5）大久保公裕ほか：耳鼻臨床, 103(5), 489-502（2010）
6）Barnes PJ.：Immunol. Allergy Clin. N. Am., 25, 451-468（2005）
7）デキサメタゾンシペシル酸エステルのヒト糖質コルチコイド受容体に対する結合親和性（*in vitro*）（社内資料）
8）Inoue N., et al.：J.Pharmacol.Sci., 112(1), 73-82（2010）
9）デキサメタゾンシペシル酸エステルの薬物動態試験（社内資料）
10）デキサメタゾンシペシル酸エステルの安全性薬理試験（社内資料）
11）デキサメタゾンシペシル酸エステルの毒性試験（社内資料）

2．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

　該当しない

2. 海外における臨床支援情報

　該当資料なし

ＸⅢ. 備　考

その他の関連資料

該当資料なし